

基于水溶性杯芳烃的超分子体系在药物传递中的应用

余璇^{a,b}, 王萌^{a,b*}, 任晓亮^c, 张德芹^{a,b} (天津中医药大学, a.组方中药国家重点实验室, b.中医药研究院, c.中药学院, 天津 301617)

摘要: 杯芳烃是第三代超分子大环主体, 具有合成简单, 易于功能化修饰, 空腔大小可调控等优势, 其与客体分子基于非共价键作用的结合具有改善疏水性药物溶解度, 提高生物利用度, 降低毒性和刺激性等作用。分子组装的特性赋予了杯芳烃在一定条件下形成不同形态纳米聚集体的能力, 为药物传递提供了新的思路。本文基于超分子大环的 2 种核心作用, 即主客体络合和分子组装, 对水溶性杯芳烃构筑的药物传递系统进行介绍, 综述了近 10 年来该类药物传递系统在改善难溶性药物溶解度, 增加药物生物利用度、靶向性、减少不良反应发生率及其他方面的应用。

关键词: 杯芳烃; 主客体作用; 自组装; 药物传递; 纳米粒

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)09-1226-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.018

引用本文: 余璇, 王萌, 任晓亮, 等. 基于水溶性杯芳烃的超分子体系在药物传递中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1226-1234.

Application of Water-soluble Calixarene-based Supramolecular Macrocycles in Drug Delivery

YU Xuan^{a,b}, WANG Meng^{a,b*}, REN Xiaoliang^c, ZHANG Deqin^{a,b} (Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, a.State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, b.Research Institute of Traditional Chinese Medicine, c.School of Chinese Materia Medica, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT: As the representative supramolecular macrocycles of third generation, calixarene has the advantages of simple synthesis, easy functional modification and adjustable cavity size. The noncovalent interactions of host and guest exhibited several advantages in improving solubility of hydrophobic drugs, improving bioavailability, and decreasing toxicity or irritation. The characteristics of molecular assembly supply the calixarene with the ability to form different nano aggregates, which provides a new idea for drug delivery. Based on the two core functions of supramolecular macrocycles, host guest complexation and molecular assembly, the review elaborates on the research progress of water-soluble calixarene-based drug delivery system with nano structures and the applications, et al, in improving the solubility, increasing the bioavailability and targeting of antitumor drugs, reducing the rate of adverse reaction, et al, in recent 10 years.

KEYWORDS: calixarene; host-guest role; self-assembly; drug delivery; nanoparticles

超分子化学是对 ≥ 2 个分子间以非共价键作用力键合起来的分子集合体的研究, 其核心是分子识别与分子组装。与基于共价键结合的分子化学不同, 超分子体系以可逆的、低键能的非共价键作用力(如配位键、氢键、静电作用、 π - π 堆积、离子- π 作用、疏水作用等)自组装形成, 具有可低温加工、自我修复和对环境刺激产生响应等特点, 为药物的靶向释放或控制释放提供了优势^[1-2]。自 1967 年第一代的冠醚结构诞生以来, 超分子大环主体以其较好的选择性和识别能力应用于新药开发^[3]、药物传递^[4]、仿生学和诊断学中^[5]。以杯芳烃为代表的第三代超分子主体也因其合成简单、

易于修饰等特点, 成为继环糊精后研究较多的大环结构^[6]。

1 杯芳烃的性质和特点

杯芳烃是以苯酚和甲醛为原料, 在强碱或强酸催化下合成的中空环状低聚物^[7], 结构见表 1。杯芳烃呈杯状, 空腔大小由芳香环的数量控制, 经进一步结构修饰可拓展应用领域和范畴, 通过在上缘和下缘引入酰胺、亚胺、硫基和烷基等官能团, 可改变其溶解度和选择性^[8-10]; 而在上、下缘分别引入极性相反的亲水基团和疏水基团, 则可设计成两亲性杯芳烃, 易于在水中自组装形成胶束、囊泡、纳米粒、纳米棒或其他有助于药物运

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074280)

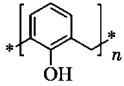
作者简介: 余璇, 女, 博士生 E-mail: cos1989@aliyun.com

*通信作者: 王萌, 女, 博士, 研究员 E-mail: wangmeng@tjutc.edu.cn

输的聚集体^[11]。与杯[n]芳烃相比,衍生化水溶性杯芳烃具有低毒性和更好的生物相容性^[12],在药物与基因传递^[13]、生物传感器与荧光识别^[14]以及农药检测^[15]等方面均表现出潜在的应用价值。此外,近年来某些杯芳烃衍生物被发现自身就具有抗肿瘤、抗结核、抑菌或抗凝血等活性,使其成为治疗药物或调节剂研发的新热点^[16]。

表 1 杯[n]芳烃的分子式、分子量和结构式

Tab. 1 Molecular formula, molecular weight and structure of calix[n]arenes

杯[n]芳烃	分子式	分子量	结构式
杯[4]芳烃	C ₂₈ H ₂₄ O ₄	424.50	
杯[6]芳烃	C ₄₂ H ₃₆ O ₆	636.74	
杯[8]芳烃	C ₅₆ H ₄₈ O ₈	848.99	

2 基于主客体络合作用的药物传递体系

主客体作用是客体分子特异性识别其对应的宿主分子,并通过非共价键作用的瞬间络合,其络合的稳定性和强度由结合常数 K 控制,可在环境发生改变时快速解聚并自我修复^[17]。以各类水溶性杯芳烃衍生物为主体,与药物分子形成主客体络合物的主要目的在于提高药物溶解性或降低药物毒性、刺激性,以及与金属离子^[18]和荧光染料^[19]络合用于环境中有害成分检测或荧光成像等。本文对近 10 年的水溶性杯芳烃与药物主客体络合物进行总结,见表 2^[20-30]。各杯芳烃结构见图 1。

磺化杯芳烃(*p*-sulfonatocalix[n]arene, SC[n]A)是最早合成的水溶性杯芳烃之一,首次报道于 1984 年。这种改性后的杯芳烃具有新的特点和优势,较强的水溶性使其在水中的非共价键力如疏水作用, π - π 堆积作用更强,打破了络合反应必须在有机溶剂中进行的限制; $-\text{SO}_3\text{H}$ 的电负性使其对各种有机阳离子表现出较强的结合能力和高选择性;另外,与杯芳烃相比,其热稳定性更好,毒性较低,无溶血作用,显示出更好的生物相容性^[31-32]。

磺化杯[4]芳烃(SC4A)及其衍生物在生物医药领域应用研究的报道较为集中^[4]。其与抗肿瘤药物拓扑替康^[20]络合可增加药物溶解度、与伊立替康^[21]络合后可增强对人结肠癌细胞 HT-29 的抗肿瘤作用、与奈达铂^[22]及其他铂类^[33]的络合也均被报道。琥珀酰胆碱(succinylcholine, SUC)是一种去极化型神经肌肉松弛剂,可以阻断乙酰胆碱在骨骼肌中的作用,导致肌肉松弛,常用于全身麻醉时气管插管和术中维持肌松,但因缺乏生色团,紫外吸

收低,不易直接检测。Abd 等^[23]发现 SC4A 与 SUC 可以形成 1 : 1 络合物,通过测定不同浓度下 SC4A/SUC 络合物的紫外吸收得出 SUC 含量,并将其应用于药物制剂中 SUC 含量的测定。与药典中现有 HPLC 含量测定法相比,该 UV 测定法结果准确,灵敏度高(检测限 $2.89 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),能显著提高检测速度、降低成本,为 SUC 制剂检测提供了新思路。柚皮素(naringenin, Nar)为天然二氢黄酮类化合物,具有抗氧化、保护心血管、抗菌和抗肿瘤等作用,但较低的水溶性限制了其应用。Oguz 等^[29]采用水溶性荧光杯[4]芳烃衍生物(Calixl)与 Nar 络合以增加其溶解度,体外细胞毒性试验表明,络合物对人结肠癌细胞 DLD-1 的毒性比游离 Nar 高 3.43 倍,荧光成像显示其定位于细胞质中。

磺化杯芳烃与其他一些药物络合也有降低其生物活性功能的作用。Ostos 等^[25]研究了磺化杯[6]芳烃(SC6A)与阿霉素(doxorubicin, DOX)及 DNA 之间相互的络合作用,并通过计算络合常数表达作用的强度。DOX 与 DNA 的络合常数 K_{DNA} 比 DOX 与 SC6A 的络合常数 K_{SCA} 高出 3 个数量级。由于 K_{DNA} 远大于 K_{SCA} ,使用 SC6A 作为 DOX 的运输载体,当 DNA 加入后,包封在大环中的 DOX 将离开疏水腔,优先与 DNA 作用,实现其治疗活性。同时,对 DOX 和 DOX/SC6A 络合物在 5 种肿瘤细胞株 LS180、MCF7、A549、H358、HepG2 和人视网膜色素上皮细胞 RPE-1 上进行的药物体外细胞毒性研究证明,DOX 与 SC6A 络合后对 RPE-1 表现出减毒作用,对不同肿瘤细胞的抗肿瘤活性无影响或有一定的抑制。磺化杯[8]芳烃(SC8A)因空腔较大,故与被包封的分子常出现 1 : 2 的包合比例^[34]。Moussa 等^[28]以 SC8A 为主体,分别络合抗结核药物异烟肼和喹诺酮类抗菌药环丙沙星,得到络合比分别为 1 : 1 和 1 : 2 的络合物。SC8A/环丙沙星络合物体外抗菌试验发现其对粪肠球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的最小抑菌浓度或最小杀菌浓度均保持不变或有一定程度的降低。Wang 等^[30]设计了 SC4A/磺化杯[5]芳烃(SC5A)对百草枯中毒解救的方案,通过小鼠药效学试验验证了 SC4A 对百草枯的解毒能力,并阐述其可能的解毒机制。百草枯络合物组较百草枯组能够大幅提高小鼠生存率,肺部和肝脏病理切片证明络合物可减少百草枯造成的组织器官损害。值得注意的是,在服用百草枯 2 h 后再给予 SC4A,同样可以增加小鼠

表 2 基于主客体直接作用的水溶性杯芳烃/药物分子络合物

Tab. 2 Water-soluble calixarene/drug complexes based on the direct interaction between host and guest

客体	主体	包合比/ 客:主	络合方式	参考文献
拓扑替康	SC4A	1:1	药物二甲氨基和喹啉环插入大环空腔	[20]
伊立替康	SC4A	1:1	药物双哌啶环和喹啉环插入大环空腔	[21]
奈达铂	SC4A	1:1	药物氨基配体与 SC4A 的-SO ₃ H 通过氢键结合	[22]
琥珀酰胆碱	SC4A	1:1	药物季铵基团插入大环空腔	[23]
二甲双胍/ 苯甲双胍	SC4A/SC5A	1:1	药物胍基部分与 SC4A/SC5A 的-SO ₃ H 通过静电或氢键作用结合, 烷基或芳香环插入大环空腔	[24]
阿霉素	SC6A	1:1	药物氨基与 SC6A 的-SO ₃ H 发生静电相互作用, 芳香环通过 π - π 作用进入大环空腔	[25]
普萘洛尔	SC6A	1:1	药物脂肪链倾斜插入大环空腔	[26]
异烟肼	SC4A/SC6A	1:1	药物酰胺部分优先插入大环空腔	[27]
	SC8A	1:1	药物酰胺部分与 SC8A 的-SO ₃ H 通过氢键结合, 吡啶环通过疏水作用或 π - π 堆积进入大环空腔	[28]
环丙沙星	SC8A	2:1	药物中哌嗪环的一部分从上缘进入大环空腔	[28]
柚皮素	Calix1	1:1	药物苯并吡喃环插入大环空腔	[29]
百草枯	SC4A	1:1	百草枯季铵基团从上缘轴向插入大环空腔	[30]
	SC5A	1:1	百草枯横向嵌入大环空腔	

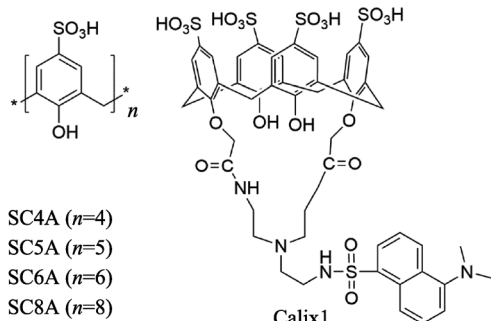


图 1 SC[n]A、Calix1 结构式

Fig. 1 Structure of SC[n]A and Calix1

的生存率。Wang 等^[35]对百草枯/SC4A 络合物进行了药动学分析, 结果显示络合物组的 AUC 明显低于百草枯组。体外肠吸收试验证明络合物可有效抑制百草枯在肠道内的吸收, 降低入血药物浓度。

3 基于杯芳烃的纳米药物传递体系

纳米给药系统因其粒径优势通常具有肿瘤靶

向性良好, 体内循环时间长, 生物相容性好, 释放行为可控, 生物安全性相对较高等优势, 可直接或间接增强药物的生物利用度^[36]。从 1994 年第一个纳米制剂盐酸多柔比星脂质体注射液被 FDA 批准用于临床治疗与艾滋病相关的卡波氏肉瘤至今, 纳米制剂一直处于药物研发的前沿, 现有报道的纳米载体材料结构多种多样。

通过在杯芳烃的上下缘进行修饰可以获得两亲性杯芳烃, 基于多种非共价相互作用, 两亲性杯芳烃比传统表面活性剂更容易聚集, 能自组装成不同形态的聚集体, 如胶束、囊泡、球形纳米粒等, 见表 3^[37-45], 各杯芳烃结构见图 2。通过调整亲水基团的性质、位置、空腔大小、疏水烷基链的长度以及客体的属性, 可以设计并获得一系列具有不同临界胶束浓度和聚集性质的两亲性杯芳烃^[46]。可控的构象转变和非共价键的可

表 3 基于两亲性杯芳烃自组装的纳米药物传递体系

Tab. 3 Nano delivery system based on the self-assembly of amphiphilic calixarene

药物	大环主体	载体形式	靶向性/响应性	药物传递作用	参考文献
紫杉醇+卡铂	Calix2	纳米囊泡	-	增强对结肠癌细胞 Caco-2 和 HT-29 体外/体内抗肿瘤作用	[37]
姜黄素	Calix2	纳米胶束	-	增强对人乳腺癌细胞 BT-549 体外/体内抗肿瘤作用	[38]
紫杉醇	叶酸连接的 Calix2	纳米囊泡	叶酸靶向+pH 响应	增强对肺癌细胞 A549 和卵巢癌细胞 SKOV-3 体外抗肿瘤作用	[39]
阿霉素	Calix3	纳米胶束	叶酸靶向	增强对宫颈癌细胞 HeLa 和肝癌细胞 HepG2 体外抗肿瘤作用	[40]
喜树碱	Calix4	纳米囊	pH 响应	保持对乳腺癌细胞 MCF-7 体外抗肿瘤作用, 降低对正常肾细胞 Hek 的不良反应	[41]
蔡普生/ 氟比洛芬	Calix5	纳米胶束	-	增加难溶性药物溶解度	[42]
克拉霉素	Calix6	纳米纤维	-	增强肺炎链球菌的抗菌作用	[43]
姜黄素	Calix7	纳米胶束	-	增强对巨噬细胞 J77A.1 的体外/体内抗炎作用	[44]
多西他赛	β -CD-CA4	纳米囊/纳 米球	-	增强对前列腺癌细胞 LnCap、PC3 和恶性胶质瘤细胞 U87、C6 的体外抗肿瘤作用, 纳米囊对 LnCap 和 C6 的敏感性较高, 而纳米球对 PC3 和 U87 的敏感性较高	[45]

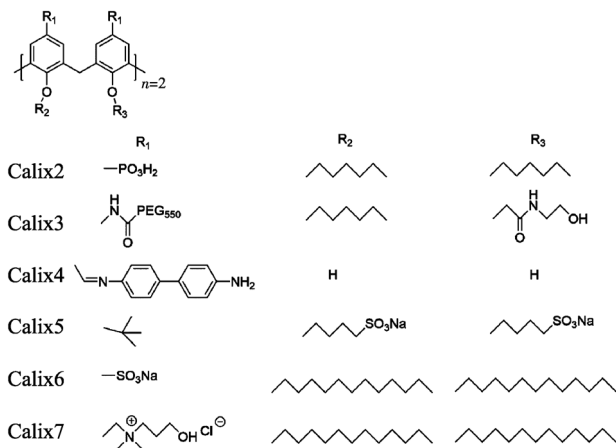


图2 Calix2-7 结构式

Fig. 2 Structure of Calix2-7

逆性结合赋予了超分子结构刺激响应特性,可以通过对 pH、光照、化学或电化学和氧化还原的应答特异性、触发性释放药物,是一种具有良好发展前景的智能材料^[47]。

3.1 两亲性杯芳烃自组装的纳米药物传递体系

Li 等^[37]设计了磷酸化杯[4]芳烃衍生物(Calix2)自组装的纳米囊泡共载紫杉醇(paclitaxel, PTX)和卡铂(carboplatin, Cpt)靶向结肠癌的纳米传递体系。亲水性的磷酸基团向外,疏水性的己烷链向内形成脂质层,Cpt 通过主客体作用从上缘插入杯芳烃的大环空腔,而 PTX 包封在己烷链形成的纳米囊泡核心中。体外细胞试验表明,该体系对 2 种结肠癌细胞 Caco-2 和 HT-29 均显示出比两药混合物更明显的细胞毒性,且证明其与诱导细胞凋亡、G2/M 期细胞周期阻滞和抑制细胞的侵袭和迁移有关。Chen 等^[38]使用 Calix2 为主体自组装的胶束装载姜黄素用于治疗三阴性乳腺癌,体外和体内试验均表明该胶束能抑制人乳腺癌细胞 BT-549 的增殖、侵袭、迁移和肿瘤球体的形成,并可抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长。Mo 等^[39]将叶酸(folic acid, FA)与 Calix2 上缘的其中一个磷酸基通过叠氮基团相连接,成功制备叶酸靶向的自组装纳米囊泡并包封 PTX。该体系在 pH 5.5 的环境下,PTX 的释放远远高于 pH 7.4 的生理环境,且能够明显靶向 FA 受体高表达的 SKOV-3 卵巢癌细胞,具有更好的抗肿瘤效果。

An 等^[40]制备了 FA 修饰的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化两亲性杯[4]芳烃(Calix3)并包封 DOX 的纳米体系(FA-CA-DOX)。其中,下缘的己烷链用于保持疏水性,引入 *N*-(2-羟乙基)酰胺基团增强抗

肿瘤活性;上缘使用 PEG550 修饰以获得优异的亲水性和长循环作用。对不同组织来源的 A549、HeLa、HepG2、HCT116、MCF-7、MDA-MB231 和 SW480 7 种肿瘤细胞毒性试验表明,PEG 链的引入导致载体对除 HeLa、HepG2 细胞外的其他肿瘤细胞的抑制活性降低,而 FA-CA-DOX 对 HepG2 细胞的抑制作用高于游离 DOX 且 FA 的修饰使胶束能够主动靶向 FA 受体高表达的 HeLa 细胞。Shetty 等^[41]以亚胺修饰杯[4]芳烃(Calix4)上缘制备了具有 pH 响应的两亲性杯芳烃,通过自组装成纳米囊包封难溶性抗肿瘤药喜树碱(camptothecine, CPT)。亚胺键能够在酸性环境中断裂,快速释放 CPT。含药纳米囊对 MCF-7 细胞的抑制作用与游离 CPT 无明显区别,但对正常 Hek 细胞的毒性显著降低,说明纳米结构良好的靶向作用。另有研究报道,蔡普生、氟比洛芬^[42]、克拉霉素^[43]和姜黄素^[44]等装载于多种两亲性杯芳烃形成的自组装结构中能起到提高药物溶解度或增强抗菌、抗炎等作用。

Gallego 等^[45]将亲水性 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)与疏水性杯[4]芳烃烷基化衍生物(CA4)结合形成巨大两亲性分子在水中进行自组装。根据不同制备方法分别得到载多西他赛(docetaxel, DTX)的纳米球(nanosphere, NS)和纳米囊(nano capsule, NC)。CA4 位于体系内部,而 β -CD 位于体系外部,2 个大环空腔均能包封 DTX,大大增加了 DTX 的载药量。2 种体系相比,NS 的粒径远小于 NC,但 β -CD 层的占比更大,故外层载 DTX 较多,体外释放速度也相应较快。而 NC 的 DTX 大部分包封于体系内部 CA4 空腔中,释放速度明显减慢。体外细胞试验显示,NC 在激素敏感的人前列腺癌细胞 LnCap 和鼠恶性胶质瘤细胞 C6 中,比 NS 表现出更强的抗肿瘤活性,而在激素不敏感的人前列腺癌细胞 PC3 和人恶性胶质瘤细胞 U87 中,NS 抗肿瘤活性则更明显,这种对不同细胞的选择性差异可能与纳米载体的粒径大小和穿过细胞膜的能力有关,也可能与药物释放的速度存在相关性。

3.2 两亲性杯芳烃与药物分子共组装的纳米药物传递体系

现有的多数研究关注点集中于两亲性杯芳烃的自组装行为,而两亲性杯芳烃自身与其他离子的共组装却少有报道。Wang 等^[48]对 SC4A 进行改性,保留上缘的磺酸基团,下缘用疏水己烷基链

取代羟基，制备成阴离子型两亲性杯芳烃(SC4AH)，并以该化合物为主体，利用静电相互作用分别与阳离子药物伊立替康(irinotecan, IRC)和米托蒽醌(mitoxantrone, MIT)共组装。由于正电荷强弱的不同，SC4AH 在自身的临界胶束浓度以下分别与 IRC 和 MIT 形成 1 : 4 和 1 : 1 的离子对络合物。因为烷基链的限制，使得药物分子难以进入 SC4AH 的大环空腔，SC4AH 与药物通过疏水作用、静电作用与 π - π 堆积作用形成胶束，且-SO₃⁻位于胶束表面，便于进一步修饰。为了实现载体的功能化，利用生物素受体和透明质酸受体(CD44)在肿瘤细胞上高表达这一特点，课题组合成了透明质酸-吡啶(hyaluronic acid pyridine, HAPy)及生物素-吡啶(biotin pyridine, BtPy)作为靶向配体修饰于球状胶束表面(吡啶可以与 SC4AH 形成稳定的 1 : 1 络合物)，分别用于 SC4AH-IRC 和 SC4AH-MIT 的共组装。细胞试验表明，SC4AH-IRC-HAPy 对生物素受体和 CD44 高表达的 MCF-7 细胞生存抑制作用高于 SC4AH-IRC 和游离 IRC；同样，SC4AH-MIT-BtPy 的细胞毒性也高于 SC4AH-MIT 和游离 MIT，体现了该体系较好的抗肿瘤作用和靶向性。之后，该课题组^[49]通过疏水作用、范德华力和芳香环间的 π - π 堆积作用，以 SC4AH 为主体，与抗精神病药物氯丙嗪(chlorpromazine, CPZ)共组装形成多层球状胶束，载药量为 46%。鉴于杯芳烃的大环空腔及磺酸基团均向外，将带有强正电性的三甲基化壳聚糖作为配体修饰于胶束表面以产生靶向性。

Dai 等^[50]用 6-溴-1 己烯修饰 SC4A 下缘获得两亲性杯芳烃，其自组装可形成胶束，而与阳离子药物顺铂(cisplatin, Pt)以 1 : 1 比例共组装形成纳米囊泡，进而双载 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)，最终获得 5-FU 位于疏水内核，Pt 插入大环空腔，并将巯基化合物与烷基链下端的烯键触发式交联的囊泡结构(Pt-CA-5-FU)。在此体系中，与巯基化合物的交联提升了系统稳定性，而加入 5-FU 是因其具有抑制谷胱甘肽转移酶(glutathione transferase, GSTs)活性的作用，可避免铂类药物在体内与含巯基的分子(如谷胱甘肽)结合而失活。通过药物对耐 Pt 肺癌细胞 A549/CDDP 的毒性试验表明，Pt-CA-5-FU 比单载 Pt 的纳米囊泡(Pt-CA)和两者的游离混合物作用更强，耐药指数仅为 0.75。且通过蛋白印迹试验证明 5-FU 能够抑制

GSTs 活性，保护 Pt 免受 GSTs 的灭活作用，从而使纳米体系具有更好的抗肿瘤效果。

3.3 基于两亲性络合物的纳米药物传递体系

该体系首先由 SC[n]A 和其他分子通过主客体作用制备出具有自聚集倾向的两亲性络合物，进而包封药物构筑成二元超分子囊泡。Wang 等^[51]通过 SC4A 和十二烷基取代的不对称百草枯之间的络合作用自组装成疏水烷基链聚集，内层和外层均为亲水羟基的纳米囊泡(SC4MVC)并包封 DOX。该体系对温度、氧化还原反应和主客体作用 3 种刺激均产生应答。环境温度升高、使用电化学方式还原为中性分子或加入过量的环糊精作为竞争性主体均可使囊泡解聚破裂，释放出 DOX。小鼠成纤维细胞 NIH3T3 和人肝癌细胞 HepG2 的细胞毒性试验表明，SC4MVC-DOX 在不影响 HepG2 抗肿瘤作用的同时能够减少对正常细胞的不良反应。之后，由 SC4A 和肉豆蔻酰胆碱(myristoyl choline, My)络合形成具有丁酰胆碱酯酶刺激响应性的二元超分子囊泡(SC4A-My)包封胆碱酯酶抑制剂他克林成功制备^[52]。肉豆蔻酰胆碱在 2.5 mmol·L⁻¹ 浓度下可形成胶束，而与 SC4A 络合后临界胶束浓度降低约 100 倍，易发生自组装。在胆碱酯酶作用下，SC4A-My 水解，囊泡破裂释放药物。由于肉豆蔻酰胆碱游离态/络合态之间的平衡以及胆碱酯酶耗尽后过量的他克林无法进一步释放，从而使得体系具有缓控释效果，提高药物疗效，减少不良反应发生率。

SC4A 与天然生物阳离子鱼精蛋白络合的二元超分子囊泡具备对胰蛋白酶的响应性^[53]。体系包封 DOX 后，细胞试验表明其对胰蛋白酶高表达的人胰腺癌细胞 PANC-1 的增殖抑制强于人肝癌细胞 HepG2。组织分布试验也证明负载荧光染料的囊泡能富集于胰蛋白酶含量较高的组织中，并具有一定的缓释作用。同样，以 SC4A 为主体，CPZ 为客体制备二元超分子囊泡^[49]。SC4A 与 CPZ 以 1 : 4 为最佳比例进行组装。其中，CPZ 通过 π - π 堆积作用聚集在一起，带电氨基则与 SC4A 的-SO₃H 通过静电作用络合构成双层球状胶束结构，与 SC4AH-CPZ 共组装形成的多层球状胶束相比，该方法具有更高的载药量。

Harangozó 等^[54]利用主客体间的静电作用分别设计了 SC8A 与壳聚糖(SC8A-CTS)，SC8A 与甲基咪唑接枝葡聚糖(SC8A-Dex)^[55]络合而成的纳米

粒。当两者的混合超过化学计量比时，可以观察到带正电粒子的自发聚集。SC8A-CTS 对生物碱甲氧槲因进行包封，具有较高的载药量；而 SC8A-Dex 对甲氧槲因的包封率更好，且在酸性和中性环境内均可发生聚合，为难溶性生物碱类药物的递送提供了新的思路。

3.4 复合纳米药物传递体系

为获得更高的载药量或更好的治疗效果，将不同的纳米载体杂化而成的复合纳米体系是药物传递策略中的有效应用。Yilmaz 等^[56]设计了下缘硫醇基取代的 SC4A 衍生物与金纳米粒杂化的载体 (SC4SH-GNPs)，并以 1 : 1 比例络合槲皮素 (quercetin, Qur)，Qur 的芳香环从上缘插入大环空腔，-OH 则与 SC4SH 的 -SO₃H 结合。在 pH 7.4 的微碱性环境中，两者之间形成氢键，络合作用强；而在 pH 5~6 的酸性环境中，-SO₃H 发生质子化，与 Qur 的 -OH 的强氢键作用减弱，络合物解离并释放出 Qur，因此该体系具有 pH 响应特性。Qur-SC4SH 络合物及 Qur-SC4SH-GNPs 与单独使用 Qur 相比均可显著增强抗肿瘤作用，其中 Qur-SC4SH-GNPs 对结肠癌细胞 SW620、DLD-1 和乳腺癌细胞 4T1 分别增强了 52, 40 和 48 倍。在 4T1 荷瘤小鼠模型上的药效学实验表明 Qur-SC4SH-GNPs 能够明显抑制肿瘤生长。

Mehra 等^[57]合成了 SC6A 修饰的银纳米粒 (SC6A-AgNPs)，通过主客体作用络合血根碱 (sanguinarine, SGR)，过程见图 3。SGR 已被证明具有良好的抗菌、抗肿瘤、抗氧化和抗炎活性。实验表明，在生理 pH 条件下，SC6A-AgNPs 本身具有较弱的抗菌作用，而 SC6A-AgNPs-SGR 对革兰氏阴性的大肠杆菌和革兰氏阳性的金黄色葡萄球菌的抗菌作

用比单独使用 SGR 和 SC6A-AgNPs 均有所增强。同时，SC6A-AgNPs-SGR 在正常仓鼠卵巢细胞和肺癌 A549 细胞上的细胞毒性与游离 SGR 和 SC6A/SGR 络合物相比均有明显降低，显示其良好的增效减毒作用。

Drakalska 等^[58]将 PEG 引入对叔丁基杯[4]芳烃下缘进行改性，得到两亲性杯芳烃包封姜黄素 (curcumin, Cur) 的纳米囊泡 (SC4PEG-Cur)。为进一步提高载药量，将该囊泡与二棕榈酰磷脂酰胆碱和胆固醇混合，通过薄膜水化法制备出复合脂质体 (SC4PEG-Cur-Lipo)，并比较了该复合体系、SC4PEG-Cur 和游离 Cur 对人急性骨髓性白血病细胞 KG-1 和多发性骨髓瘤细胞 RPMI8226 的影响，证明 SC4PEG-Cur-Lipo 对 2 种细胞的毒性均大于 SC4PEG-Cur 和游离 Cur。随后，该课题组^[59]在此基础上通过向体系中引入 pH 敏感性材料异戊二烯-b-丙烯酸嵌段共聚物以构建 pH 敏感的复合脂质体 (SC4PEG-Cur-Lipo-pH)。与无 pH 敏感性的 SC4PEG-Cur-Lipo 相比，SC4PEG-Cur-Lipo-pH 在酸性环境中的释放明显加快。SC4PEG-Cur-Lipo-pH 在人原髓细胞白血病细胞 HL-60 及其耐药细胞株 HL-60/DOX 和 HL-60/CDDP 的 IC₅₀ 均低于 SC4PEG-Cur-Lipo、SC4PEG-Cur、Cur 普通脂质体和游离 Cur，且对 HL-60/CDDP 的逆转作用最强。通过细胞凋亡和免疫蛋白试验证明，SC4PEG-Cur-Lipo-pH 不仅对 HL-60/CDDP 有最强的诱导凋亡作用，也是 caspase-9 和 caspase-8 最有效的激活剂。

Rahimi 等^[60]制备了共载 DOX 和甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 针状两亲性杯芳烃修饰的 Fe₃O₄ 磁性纳米粒治疗乳腺癌。该纳米载体的合成经过 3 步骤，首先合成 SC4A，之后是针状聚离子

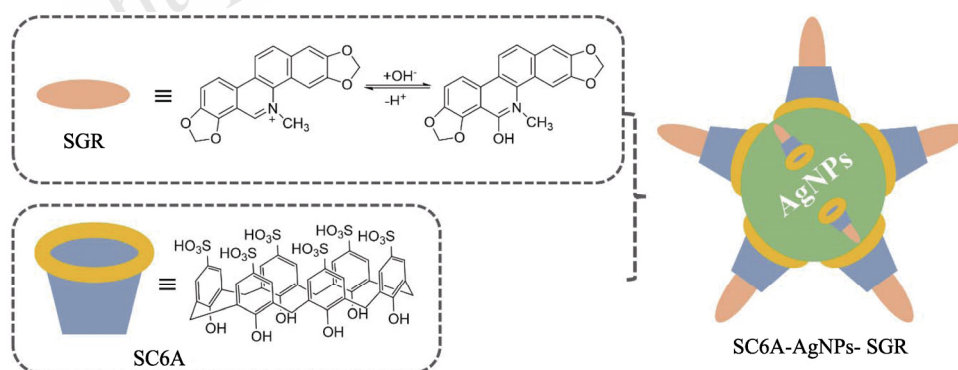


图 3 SC6A 修饰的银纳米粒 (SC6A-AgNPs) 与血根碱 (SGR) 络合过程示意图^[57]

Fig. 3 Complexation process schematic illustrations of SC6A modified silver nanoparticles (SC6A-AgNPs) and sanguinarine (SGR) complex^[57]

两亲性杯芳烃液态接枝聚合物的合成,最后将这个聚合物修饰在 Fe_3O_4 磁性纳米粒上。通过溶血试验、红细胞沉降率试验、红细胞聚集试验评估该体系的安全性良好。由乳腺癌 MCF-7 细胞摄取试验,细胞毒性及细胞凋亡试验结果可知,共载 DOX 和 MTX 的复合磁性纳米粒比游离混合物表现出更好的抗肿瘤作用。

4 结语

作为第三代超分子大环主体,与冠醚和环糊精相比,杯芳烃的空穴结构大小具有更自由的调节度($n=4\sim 20$);一定的柔性和可变的构象赋予了其对客体不同的络合能力和聚集方式;上缘,下缘,甚至连接苯环单元的亚甲基均可进行功能化修饰,在改善溶解性的同时,对各种离子和中性分子也均有识别作用,结合了冠醚和环糊精的优势。近几十年来,杯芳烃在医药领域里得到了长足的发展,涉及疾病诊断、生物成像、生物酶模拟、药物与基因递送等众多领域。本文基于主客体识别和自组装 2 个核心功能,论述了其构筑的药物传递体系在改善难溶性药物溶解度、增加抗肿瘤药物靶向性和生物利用度,减少不良反应发生率等方面的应用,并对两亲性杯芳烃自组装形成的纳米结构及基于非共价键作用的可逆性设计的环境响应性载体进行了总结。

相比于发展更为成熟的环糊精,杯芳烃在药物传递中的应用研究仍显不足。在结构上,多数报道集中于各种衍生物的合成或基于抗肿瘤和抗菌作用进行的构效关系探讨,对两亲性杯芳烃自聚集行为的研究尚不系统,如界面性质、烷基链长或荷电性对形成的纳米结构的影响,聚集体的组成模式和分级聚合过程等均未完全清晰。在药物传递体系上,多集中于主体与药物的络合方式和载体结构,对药物体外释放过程和作用、药效学和药动学研究也少见系统地开展,其与临床药用辅料上市尚存在较大的差距。此外,值得关注的是,水溶性杯芳烃自身生物学应用的发掘逐渐引人关注,Laventie 等^[61]证明 $\text{SC}[n]\text{A}$ 通过与白细胞毒素中的 S 类蛋白形成 1:1 络合物从而阻止其与细胞膜结合,产生抑制作用,减少由白细胞毒素引起的炎症反应,且作用强度与结构相关($\text{SC}8\text{A}>\text{SC}6\text{A}>\text{SC}4\text{A}$)。Shinde 等^[62]发现 $\text{SC}4\text{A}$ 和 $\text{SC}6\text{A}$ 与人胰岛素均能形成 1:1 络合物,抑制人胰岛素蛋白从 α -螺旋到 β -折叠的构象转变,进而抑制其淀粉样纤维的形

成。同时发现荷负电的 SCA 的加入可通过强烈的静电作用诱导已成熟的荷正电的淀粉样纤维解聚成小颗粒,该研究为神经退行性疾病的治疗提供了新的选择。但此类报道缺乏关于生物相容性、长期毒性及体内代谢等相关方面的系统研究。

水溶性杯芳烃药物传递体系从最初的主客体络合物发展到两亲性杯芳烃自组装纳米结构的设计,从被动靶向发展到将配体/抗体修饰于杯芳烃表面的主动靶向或对环境具有响应性的智能载体。为药物传递体系的构建,特别是具有特定需求的药物递送提供了新的思路和方法,随着研究的不断深入,基于水溶性杯芳烃的超分子体系将在疾病的治疗和诊断中发挥更大的作用。

REFERENCES

- [1] HUANG W Z, ZHAN T G, LIN F, et al. Recent progress in the construction and regulation of supramolecular polymers based on host-guest interactions[J]. Prog Chem(化学进展), 2016, 28(22): 165-183.
- [2] ZHOU Z Y, YU X, LIU X, et al. The research progress of anti-tumor supramolecular drug delivery system loading traditional Chinese medicine/natural products[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2020, 45(7): 1611-1619.
- [3] YOU L, AN R, LIANG K, et al. Macrocyclic compounds: Emerging opportunities for current drug discovery[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(26): 4086-4093.
- [4] WEBBER M J, LANGER R. Drug delivery by supramolecular design[J]. Chem Soc Rev, 2017, 46(21): 6600-6620.
- [5] PINALLI R, PEDRINI A, DALCANALE E. Biochemical sensing with macrocyclic receptors[J]. Chem Soc Rev, 2018, 47(18): 7006-7026.
- [6] XU Z Y, ZHANG Y C, LIN J L, et al. Supramolecular self-assembly applied for the design of drug delivery systems[J]. Prog Chem(化学进展), 2019, 31(11): 1540-1549.
- [7] YOUSAF A, HAMID S A, BUNNORI N M, et al. Applications of calixarenes in cancer chemotherapy: Facts and perspectives[J]. Drug Des Devel Ther, 2015(9): 2831-2838.
- [8] ESPAÑOL E S, VILLAMIL M M. Calixarenes: generalities and their role in improving the solubility, biocompatibility, stability, bioavailability, detection, and transport of biomolecules[J]. Biomolecules, 2019, 9(3): E90.
- [9] BASILIO N, FRANCISCO V, GARCIA-RIO L. Aggregation of p-sulfonatocalixarene-based amphiphiles and supra-amphiphiles[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(2): 3140-3157.
- [10] UKHATSKAYA E V, KURKOV S V, MATTHEWS S E, et al. Encapsulation of drug molecules into calix[n]arene nanobaskets. role of aminocalix[n]arenes in biopharmaceutical field[J]. J Pharm Sci, 2013, 102(10): 3485-3512.
- [11] SHAO W, LIU X, WANG T T, et al. Applications of supramolecular amphiphilic for the construction of drug delivery systems[J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2018, 38(5): 1107-1118.
- [12] MA X, ZHAO Y L. Biomedical applications of supramolecular systems based on host-guest interactions[J].

Chem Rev, 2015, 115(15): 7794-7839.

- [13] GENG W C, HUANG Q, XU Z, et al. Gene delivery based on macrocyclic amphiphiles[J]. Theranostics, 2019, 9(11): 3094-3106.
- [14] BEATTY M A, BORGES-GONZÁLEZ J, SINCLAIR N J, et al. Analyte-driven disassembly and turn-on fluorescent sensing in competitive biological media[J]. J Am Chem Soc, 2018, 140(10): 3500-3504.
- [15] SANABRIA ESPAÑOL E, MALDONADO M. Host-guest recognition of pesticides by calixarenes[J]. Crit Rev Anal Chem, 2019, 49(5): 383-394.
- [16] PERRET F, COLEMAN A W. Biochemistry of anionic calix[n]arenes[J]. Chem Commun, 2011, 47(26): 7303.
- [17] RODELL C B, MEALY J E, BURDICK J A. Supramolecular guest-host interactions for the preparation of biomedical materials[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(12): 2279-2289.
- [18] PHICHI M, IMYIM A, TUNTULANI T, et al. Paper-based cation-selective optode sensor containing benzothiazole calix[4]arene for dual colorimetric Ag^+ and Hg^{2+} detection[J]. Anal Chim Acta, 2020(1104): 147-155.
- [19] WANG Y Y, KONG Y, ZHENG Z, et al. Complexation of a guanidinium-modified calixarene with diverse dyes and investigation of the corresponding photophysical response[J]. Beilstein J Org Chem, 2019(15): 1394-1406.
- [20] WANG G S, ZHANG H Y, DING F, et al. Preparation and characterization of inclusion complexes of topotecan with sulfonatocalixarene[J]. J Inclusion Phenom Macrocycl Chem, 2011, 69(1/2): 85-89.
- [21] WANG G S, ZHANG H Y, LI D, et al. Characterisation and antiproliferative activity of irinotecan and sulfonatocalixarene inclusion complex[J]. Supramol Chem, 2011, 23(6): 441-446.
- [22] FAHMY S A, PONTE F, ABD EL-RAHMAN M K, et al. Investigation of the host-guest complexation between 4-sulfocalix[4]arene and nedaplatin for potential use in drug delivery[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2018(193): 528-536.
- [23] ABD EL-RAHMAN M K, MAHMOUD A M. A novel approach for spectrophotometric determination of succinylcholine in pharmaceutical formulation via host-guest complexation with water-soluble p-sulfonatocalixarene[J]. RSC Adv, 2015, 5(77): 62469-62476.
- [24] GUO D S, ZHANG H Q, DING F, et al. Thermodynamic origins of selective binding affinity between p-sulfonatocalix[4,5]arenes with biguanidiniums[J]. Org Biomol Chem, 2012, 10(8): 1527-1536.
- [25] OSTOS F J, LEBRÓN J A, MOYÁ M L, et al. P-sulfocalix[6]arene as nanocarrier for controlled delivery of doxorubicin[J]. Chem Asian J, 2017, 12(6): 679-689.
- [26] LI H, SONG J P, CHAO J B, et al. Study on the inclusion behavior of p-sulfonatocalix[6]arene with propranolol by spectrofluorometry[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2012(97): 155-160.
- [27] DE ASSIS J V, TEIXEIRA M G, SOARES C G, et al. Experimental and theoretical NMR determination of isoniazid and sodium p-sulfonatocalix[n]arenes inclusion complexes[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(3): 539-548.
- [28] MOUSSA Y E, ONG Y Q E, PERRY J D, et al. Demonstration of in vitro host-guest complex formation and safety of Para-sulfonatocalix[8]arene as a delivery vehicle for two antibiotic drugs[J]. J Pharm Sci, 2018, 107(12): 3105-3111.
- [29] OGUZ M, BHATTI A A, DOGAN B, et al. Formation of the inclusion complex of water soluble fluorescent calix[4]arene and naringenin: Solubility, cytotoxic effect and molecular modeling studies[J]. J Biomol Struct Dyn, 2020, 38(13): 3801-3813.
- [30] WANG K, GUO D S, ZHANG H Q, et al. Highly effective binding of viologens by p-sulfonatocalixarenes for the treatment of viologen poisoning[J]. J Med Chem, 2009, 52(20): 6402-6412.
- [31] GUO D S, LIU Y. Supramolecular chemistry of p-sulfonatocalix[n]arenes and its biological applications[J]. Acc Chem Res, 2014, 47(7): 1925-1934.
- [32] WANG X M, YU Q H, CHEN P. Application development of sulfonic acid calix[n]arene[J]. J Liaoning Petrochemical Univ(辽宁石油化工大学学报), 2017, 37(1): 1-7.
- [33] BROWN S D, PLUMB J A, JOHNSTON B F, et al. Folding of dinuclear platinum anticancer complexes within the cavity of Para-sulfonatocalix[4]arene[J]. Inorganica Chimica Acta, 2012(393): 182-186.
- [34] LAVANDE N, ACUÑA A, BASÍLIO N, et al. A journey from calix[4]arene to calix[6] and calix[8]arene reveals more than a matter of size. Receptor concentration affects the stability and stoichiometric nature of the complexes[J]. Phys Chem Chem Phys, 2017, 19(21): 13640-13649.
- [35] WANG G F, REN X L, ZHAO M, et al. Paraquat detoxification with p-sulfonatocalix-4]arene by a pharmacokinetic study[J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(8): 4294-4299.
- [36] YU X, WANG M. Applications of PLGA-based drug delivery system in therapy of female breast cancer[J]. Chin J New Drug(中国新药杂志), 2018, 27(15): 1753-1761.
- [37] LI M Y, MAO L J, CHEN M R, et al. Characterization of an amphiphilic phosphonated calixarene carrier loaded with carboplatin and paclitaxel: A preliminary study to treat colon cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019(7): 238.
- [38] CHEN W, LI L, ZHANG X F, et al. Curcumin: a calixarene derivative micelle potentiates anti-breast cancer stem cells effects in xenografted, triple-negative breast cancer mouse models[J]. Drug Deliv, 2017, 24(1): 1470-1481.
- [39] MO J, EGGERS P K, YUAN Z X, et al. Paclitaxel-loaded phosphonated calixarene nanovesicles as a modular drug delivery platform[J]. Sci Rep, 2016(6): 23489.
- [40] AN L, WANG J W, LIU J D, et al. Design, preparation, and characterization of novel calix[4] arene bioactive carrier for antitumor drug delivery[J]. Front Chem, 2019(7): 732.
- [41] SHETTY D, SKORJANC T, OLSON M A, et al. Self-assembly of stimuli-responsive imine-linked calix[4]arene nanocapsules for targeted camptothecin delivery[J]. Chem Commun: Camb, 2019, 55(60): 8876-8879.
- [42] BARBERA L, GATTUSO G, KOHNKE F H, et al. Self-assembly of amphiphilic anionic calix[4]arenes and encapsulation of poorly soluble naproxen and flurbiprofen[J]. Org Biomol Chem, 2015, 13(23): 6468-6473.
- [43] ALI I, IMRAN M, SAIFULLAH S, et al. Amphiphilic p-sulfonatocalix[6]arene based self-assembled nanostructures for enhanced clarithromycin activity against resistant *Streptococcus Pneumoniae*[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020(186): 110676.
- [44] GRANATA G, PATERNITI I, GERACI C, et al. Potential eye

- drop based on a calix[4]arene nanoassembly for curcumin delivery: Enhanced drug solubility, stability, and anti-inflammatory effect[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(5): 1610-1622.
- [45] GALLEGO-YERGA L, POSADAS I, DE LA TORRE C, et al. Docetaxel-loaded nanoparticles assembled from β -cyclodextrin/calixarene giant surfactants: Physicochemical properties and cytotoxic effect in prostate cancer and glioblastoma cells[J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 249.
- [46] WANG J, DING X, GUO X. Assembly behaviors of calixarene-based amphiphile and supra-amphiphile and the applications in drug delivery and protein recognition[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019(269): 187-202.
- [47] MA X, TIAN H. Stimuli-responsive supramolecular polymers in aqueous solution[J]. *Acc Chem Res*, 2014, 47(7): 1971-1981.
- [48] WANG Y X, GUO D S, DUAN Y C, et al. Amphiphilic p-sulfonatocalix[4]arene as "drug chaperone" for escorting anticancer drugs[J]. *Sci Rep*, 2015(5): 9019.
- [49] QIN Z B, GUO D S, GAO X N, et al. Supra-amphiphilic aggregates formed by p-sulfonatocalix[4]arenes and the antipsychotic drug chlorpromazine[J]. *Soft Matter*, 2014, 10(13): 2253-2263.
- [50] DAI X, ZHOU X Y, LIAO C Y, et al. A nanodrug to combat cisplatin-resistance by protecting cisplatin with p-sulfonatocalix[4]arene and regulating glutathione S-transferases with loaded 5-fluorouracil[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(50): 7199-7202.
- [51] WANG K, GUO D S, WANG X, et al. Multistimuli responsive supramolecular vesicles based on the recognition of p-Sulfonatocalixarene and its controllable release of doxorubicin[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(4): 2880-2894.
- [52] GUO D S, WANG K, WANG Y X, et al. Cholinesterase-responsive supramolecular vesicle[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(24): 10244-10250.
- [53] WANG K, GUO D S, ZHAO M Y, et al. A supramolecular vesicle based on the complexation of p-sulfonatocalixarene with protamine and its trypsin-triggered controllable-release properties[J]. *Chemistry*, 2016, 22(4): 1475-1483.
- [54] HARANGOZÓ J G, WINTGENS V, MISKOLCZY Z, et al. Nanoparticle formation of chitosan induced by 4-sulfonatocalixarenes: Utilization for alkaloid encapsulation[J]. *Colloid Polym Sci*, 2016, 294(11): 1807-1814.
- [55] WINTGENS V, GUIGNER J M, MISKOLCZY Z, et al. 4-Sulfonatocalixarene-induced nanoparticle formation of methylimidazolium-conjugated dextrans: Utilization for drug encapsulation[J]. *Carbohydr Polym*, 2019(223): 115071.
- [56] YILMAZ M, KARANASTASIS A, CHATZIATHANASIADOU M, et al. Inclusion of quercetin in gold nanoparticles decorated with supramolecular hosts amplifies its tumor targeting properties[J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2019(7): 2715-2725.
- [57] MEHRA C, GALA R, KAKATKAR A, et al. Cooperative enhancement of antibacterial activity of sanguinarine drug through p-sulfonatocalix[6] arene functionalized silver nanoparticles[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(95): 14275-14278.
- [58] DRAKALSKA E, MOMEKOVA D, MANOLOVA Y, et al. Hybrid liposomal PEGylated calix[4] arene systems as drug delivery platforms for curcumin[J]. *Int J Pharm*, 2014, 472(1/2): 165-174.
- [59] JELEZOVA I, DRAKALSKA E, MOMEKOVA D, et al. Curcumin loaded pH-sensitive hybrid lipid/block copolymer nanosized drug delivery systems[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015(78): 67-78.
- [60] RAHIMI M, KARIMIAN R, NORUZI E B, et al. Needle-shaped amphoteric calix[4] arene as a magnetic nanocarrier for simultaneous delivery of anticancer drugs to the breast cancer cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019(14): 2619-2636.
- [61] LAVENTIE B J, POTRICH C, ATMANÈNE C, et al. p-Sulfonato-calix[n]arenes inhibit staphylococcal bicomponent leukotoxins by supramolecular interactions[J]. *Biochem J*. 2013, 450(3): 559-571.
- [62] SHINDE M N, BAROOAH N, BHASIKUTTAN A C, et al. Inhibition and disintegration of insulin amyloid fibrils: A facile supramolecular strategy with p-sulfonatocalixarenes[J]. *Chem Commun*, 2016, 52(14): 2992-2995.

收稿日期: 2021-05-24
(本文责编: 李艳芳)